

Zur Kenntnis des Verbenalins

INAUGURAL-DISSERTATION

**ZUR ERLANGUNG DER
PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE
VORGELEGT DER**

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

**DER
UNIVERSITÄT ZÜRICH**

**VON
MICHAEL COHN
AUS TEL-AVIV (ISRAEL)**

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. P. KARRER

BRUNNER & BODMER ZÜRICH

1954

Zur Kenntnis des Verbenalins

INAUGURAL-DISSERTATION

**ZUR ERLANGUNG DER
PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE
VORGELEGT DER**

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

MICHAEL COHN

AUS TEL-AVIV (ISRAEL)

BEGUTACHTET VON HERRN PROF. DR. P. KARRER

BRUNNER & BODMER ZÜRICH

1954

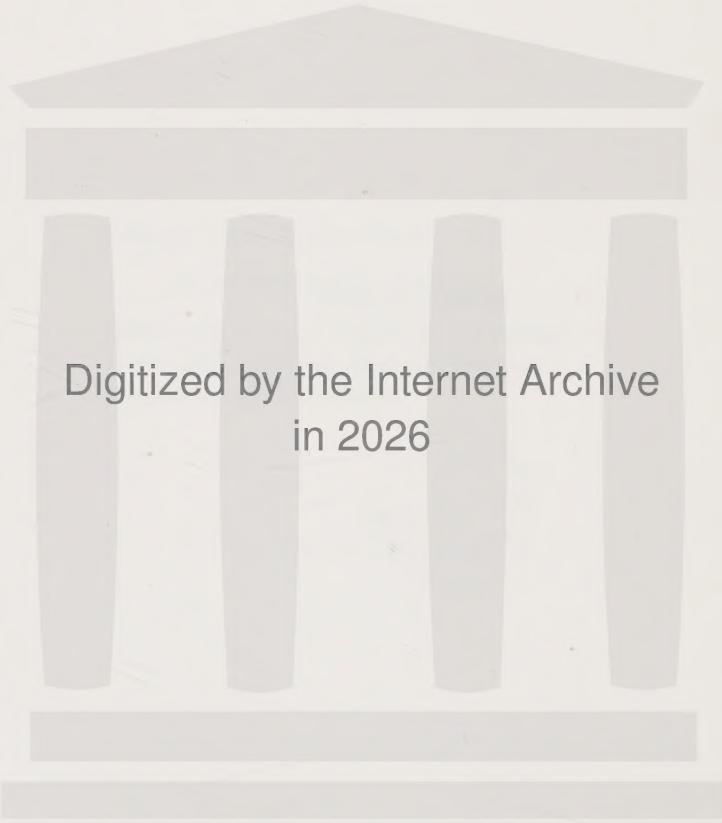
Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. P. Karrer

möchte ich an dieser Stelle für das meiner
Arbeit stets entgegengebrachte Interesse
aufs allerherzlichste danken.



MEINEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0104

INHALTSVERZEICHNIS

A. Besprechung bisheriger und eigener Arbeiten	7
B. Inhaltsstoffe anderer Verbenenarten	26
C. Experimentelles	28

A. BESPRECHUNG BISHERIGER UND EIGENER ARBEITEN

Aus der Familie der Verbenaceae, welche allgemein als Eisenkrautgewächse bekannt ist, zeichnete sich schon seit jeher die *Verbena officinalis* L. aus. Bereits im Altertum schrieb man ihr eine magische Kraft zu und ihre Verwendung, in Form von Extrakten oder sogenanntem "Eisenkrauttee", als eine Art von Universalmedizin gegen eine ganze Reihe von Leiden, wird teilweise auch noch heutzutage, insbesondere in französischsprachigen Gebieten, praktiziert. Modernere Forschungen haben in der Tat gezeigt, dass dem aus der *Verbena officinalis* isolierten Glucosid, dem Verbenalin, eine, wenn auch beschränkte, pharmakologische Wirksamkeit zuzuschreiben ist.

Als erstem gelang es BOURDIER (1), das Verbenalin in reinem Zustand und kristalliner Form darzustellen. Die von ihm ausgearbeitete Methode bestand darin, dass er die zerkleinerten Blütenstände mit 90% Alkohol auskochte, den alkoholischen Extrakt im Vakuum eindampfte, den Rückstand mit feuchtem Essigester mehrmals auskochte und den so erhaltenen Essigesterextrakt wiederum im Vakuum eindampfte. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit Aether einigemal ausgezogen, worauf die wässrige Lösung ebenfalls im Vakuum eingedampft wurde. Der sirupöse Rückstand wurde ein zweites Mal in Essigester aufgenommen und die so erhaltene Lösung zur Kristallisation gebracht. Wie sich noch zeigen wird, konnte diese etwas umständliche und verlustreiche Methode in späteren Arbeiten wesentlich vereinfacht werden. Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass das Vorkommen des Verbenalins nicht auf die Blütenstände beschränkt ist; vielmehr ist das Glucosid in sämtlichen Pflanzenteilen anzutreffen. BOURDIER selbst wies schon darauf hin; genauere Angaben diesbezüglich machte später CHEYMOL (2). Die folgenden Charakteristika wurden von BOURDIER für das Verbenalin angegeben: Bruttoformel - $C_{17}H_{25}O_{10}$ (in seiner Publikation befindet sich jedoch eine Fussnote, die darauf hinweist, dass es wahrscheinlich $C_{17}H_{24}O_{10}$ sein muss); äusserst bitterer Geschmack; Schmelzpunkt = $181,56^{\circ}$; $[\alpha]_D = -180,52^{\circ}$. Die stark reduzierende Wirkung des Verbenalins wird ebenfalls von BOURDIER hervorgehoben: FEHLING'sche Lösung und ammoniakalische Silbernitratlösung werden in der Kälte reduziert. Diese Tat-

1) L. Bourdier, Arch.Pharm. 246, 272 (1908)

2) J. Cheymol, Bull.Soc.biol. 19, 1609 (1937)

sache, sowie die Bildung eines Niederschlages mit Phenylhydrazinacetat veranlassten ihn, im Verbenalin eine Aldehydgruppe anzunehmen. Er bemerkt jedoch selbst, dass mit Semicarbazid sowie mit Natriumbisulfit kein Niederschlag entsteht, dass ferner Fuchsin-schweflige Säure mit Verbenalin keine Rotfärbung gibt. Mit Hydroxylamin erhielt BOURDIER einen kristallinen Niederschlag, von dem er angibt, dass er sich bei 155° zersetzt. Nähere Angaben sowie Analysenergebnisse werden nicht gebracht. In seiner Arbeit berichtet BOURDIER ferner von der Spaltung des Verbenalins in ein öliges Aglucon und einen Zucker. Die Spaltung gelang ihm mit Emulsin in wässriger Lösung, welches die einzige Methode ist, die befriedigende Resultate liefert. Er isolierte sodann den Zucker und identifizierte ihn durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit d - Glucose. Das Aglucon in reiner Form zu isolieren, gelang BOURDIER jedoch nicht. Er erhielt ein gelbbraunes Öl, welches eine starke, violette Färbung mit Eisen-(III)-chlorid zeigte, mit Phenylhydrazin einen nicht näher charakterisierten Niederschlag, mit Natriumbisulfit, Hydroxylamin und Semicarbazid hingegen keine Reaktion gab.

Nach einer recht langen Pause wurden die Arbeiten über Verbenalin wieder in den 30iger Jahren in Angriff genommen. So berichtet im Jahre 1935 B. REICHERT (1) die interessante Tatsache, dass Verbenalin mit Cornin, einem aus *Cornus Florida* L. isoliertem Glucosid, identisch ist. Die beiden Glucoside besitzen den gleichen Schmelzpunkt, ihr Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression; die Bruttoformeln sowie die spezifischen Drehungen sind dieselben, sodass über die Identität der Verbindungen kein Zweifel bestehen kann. Wie REICHERT mit Recht bemerkt, ist diese Tatsache insofern recht interessant, als die beiden Pflanzen zwei Familien angehören, die nicht miteinander verwandt sind. In einer späteren Arbeit berichten B. REICHERT und W. HOFFMANN (2) über die Darstellung eines Acetylderivates des Verbenalins mittels Essigsäureanhydrid in Pyridin. Das reine Produkt schmolz bei 133°. Die Analysenergebnisse stimmten sowohl für Tetra- wie auch für Pentaacetylverbenalin. Die Frage, ob das Aglucon eine acetylierbare Hydroxylgruppe enthält, blieb somit noch offen. Aus dem Acetylderivat liess sich durch Hydroxylaminhydrochlorid in Pyridin ein Oxim vom Smp. 175-176° darstellen. Als REICHERT und HOFFMANN versuchten, das genannte Oxim durch Wasserabspaltung mit Essigsäureanhydrid in ein Nitril zu verwandeln, beobachteten sie interessanterweise, dass an Stelle der erwarteten Wasserabspaltung eine weitere Acetylierung eintrat. Das so erhaltene Produkt war weiterhin stickstoffhaltig und enthielt eine Acetylgruppe mehr als der Ausgangsstoff. Sie schlossen sich daher der schon von CHEYMOL ausge-

1) B. Reichert, Arch.Pharm. 273, 357 (1935)

2) B. Reichert & W. Hoffmann, Arch.Pharm. 275, 474 (1937)

sprochenen Vermutung an, dass es sich beim Verbenalin nicht um einen Aldehyd, wie BOURDIER vermutete, sondern um ein Keton handelt.

J. CHEYMOL hat sich in einer ganzen Reihe von Arbeiten mit dem Verbenalin befasst. (1, 2, 3, 4, 5). Er konnte zunächst die Angaben von BOURDIER bestätigen. Ausserdem stellte er fest, dass Verbenalin eine positive Jodoformreaktion zeigt, dass der LEGAL'sche Test ebenfalls positiv ausfällt, während mit dem SCHIFF'schen Aldehydreagens keine Färbung eintritt. Er war der erste, der die Vermutung aussprach, dass Verbenalin keine Aldehyd-, sondern eine Ketogruppe enthält, dass der Grund für sein starkes Reduktionsvermögen somit anderswo zu suchen sei. Sodann machte CHEYMOL eine Methoxylbestimmung nach ZEISEL, wobei er feststellte, dass Verbenalin eine solche Gruppe enthält. Bei der Behandlung einer Essigsäurelösung oder einer Tetrachlorkohlenstoff-Suspension des Verbenalins mit Brom wurde dieses spontan addiert. Eine kalte Permanganatlösung wurde von einer wässrigen Verbenalinlösung momentan reduziert. Das Vorhandensein einer Doppelbindung war somit sehr wahrscheinlich gemacht. Von besonderem Interesse waren CHEYMOL's Versuche, in denen er Verbenalin mit Baryt behandelte. Durch Rücktitration des Bariums mit Schwefelsäure zeigte sich, dass $\text{Ba}(\text{OH})_2$ allmählich verbraucht wurde - offenbar unter der Bildung eines Salzes. Durch Ansäuern konnte Verbenalin in seiner ursprünglichen Form zurückgewonnen werden. Verbenalin enthält somit einen Lactonring. Diese Feststellung von CHEYMOL wurde auch in späteren Arbeiten, mit einer Ausnahme, nicht mehr angefochten. Bei der Behandlung des Verbenalins mit Baryt bildet sich das Bariumsalz der Verbenalinsäure: $(\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_{11})_2\text{Ba}$. Durch genaue Neutralisation dieses Salzes gelang es CHEYMOL angeblich, die freie Verbenalinsäure zu isolieren; Nach der Neutralisation wurde die wässrige Mutterlauge im Vakuum eingedampft und der Rückstand einige Male mit Essigester ausgekocht, aus welchem bei Abkühlen dann die Säure auskristallisierte. Der Schmelzpunkt der reinen Säure betrug $210-212^\circ$. Für die optischen Drehungen der Säure und ihrer Salze werden die folgenden Werte angegeben:

Freie Säure	$[\alpha]_D = -185,99^\circ$
Na-Salz	$[\alpha]_D = -179,05^\circ$
Ba-Salz	$[\alpha]_D = -161,53^\circ$

- 1) J. Cheymol, C.r. 203, 543, 814 (1936)
- 2) J. Cheymol, J.Pharm.chim. 25, 581 (1937)
- 3) J. Cheymol, J.Pharm.chim. 26, 5 (1937)
- 4) J. Cheymol, Bull.Soc.biol. 19, 1609 (1937)
- 5) J. Cheymol, Bull.Soc.chim. 5 5, 633 (1938)

Die Säure und ihre Salze zeigten nur eine schwache Färbung mit Eisen-(III)-chlorid. Bei der Behandlung der Säure mit Emulsin, erhielt CHEYMOL ein öliges Produkt, welches er nicht kristallisieren konnte und als Verbenalolsäure bezeichnete. Sie gab mit Eisen-(III)-chlorid eine starke Färbung. Wie BOURDIER beschrieben hatte, erhält man bei Behandlung des Verbenalins mit Hydroxylamin einen kristallinen Niederschlag, welcher sich bei 155° zersetzt. CHEYMOL erhielt ebenfalls dieses Produkt und liess es analysieren. Anhand des hier wiedergegebenen Vergleiches zwischen CHEYMOL's Resultaten und den berechneten Werten für ein Monoxim des Verbenalins ersieht man, dass es sich nicht um ein solches handeln kann. Die genaue Natur dieses Produktes bleibt dahingestellt.

$C_{17}H_{25}O_{10}N$	Ber.	C 50,62	H 6,20	N 3,47%
(403,38)	Gef.	C 41,28	H 6,10	N 18,08%

Bei dem Versuch, Verbenalin mit verdünnter Schwefelsäure zu hydrolisieren, beobachtete CHEYMOL nach einiger Zeit eine Entwicklung von Kohlensäure, deren Volumen genau einer Carboxylgruppe pro Molekül Verbenalin entsprochen haben soll. Den bei der Hydrolyse mit Emulsin entstehenden Zucker konnte er isolieren und mit d-Glucose identifizieren; BOURDIERS Beobachtung war somit bestätigt. Einen wesentlichen Beitrag leistete CHEYMOL zur Kenntnis des Aglucos, des Verbenalols. Aus dem bei der Hydrolyse entstehenden Oel konnte er als erster ein kristallines Produkt isolieren, wobei jedoch bemerkt werden muss, dass er nicht das reine Produkt in den Händen gehabt haben kann. Die folgenden Eigenschaften werden von CHEYMOL für das Verbenalol angegeben: Beim Berühren schwärzt es nach kurzer Zeit die Hände; mit Eisen-(III)-chlorid gibt es momentan eine starke Violettfärbung; seine wässrige Lösung reagiert sauer; der Schmelzpunkt des Rohproduktes beträgt 133°, nach Umkristallisieren aus Eisessig 140,5°; $[\alpha]_D = -29,22^\circ$; eine Methoxyl- sowie eine Ketogruppe liessen sich nachweisen, sowie zwei aktive Wasserstoffatome nach ZEREWITINOFF; ferner besitzt Verbenalol eine Doppelbindung, gibt jedoch keine Gelbfärbung mit Tetranitromethan; Verbenalol sei instabil und zersetze sich mit der Zeit an der Luft. Aus der Färbung des Verbenalols mit Eisen-(III)-chlorid schloss CHEYMOL auf enolischen Charakter der bei der Hydrolyse entstehenden Hydroxylgruppe. (Einen phenolischen Charakter schliesst er auf Grund der Unbeständigkeit gegen chemische Eingriffe mit Recht aus). Wie jedoch später von P. KARRER und H. SALOMON gezeigt werden konnte (1), gibt das reine Verbenalol mit Eisen-(III)-chlorid nur nach längerem Stehen eine schwache Färbung; die auf einem positiven Ausfall dieser Reaktion beruhende Feststellung, dass die bei der Hydrolyse des Glucosids entstehende Hydroxylgruppe enolischer Natur sei, trifft somit nicht zu. Hierauf, sowie auf andere Korrekturen von CHEYMOL's Angaben wird nochmals zurückgekommen.

1) P. Karrer & H. Salomon, Helv. 29, 1544 (1946)

Bei der Hydrierung des Verbenalins stellte CHEYMOL fest, dass hierbei zwei Mole Wasserstoff aufgenommen werden. Er deutete dies, indem er annahm, dass ausser der C=C Doppelbindung auch noch die Carbonylgruppe hydriert wurde. Die Hydrierung wurde in verdünnter, mit einer Spur von Soda ganz schwach alkalisch gemachter alkoholischer Lösung, bei normalem Druck und Zimmertemperatur mit platiniertem Raneynickel als Katalysator durchgeführt. Die so erhaltenen Produkte waren jedoch sehr uneinheitlich. Es entstanden fünf Fraktionen, welche die folgenden, voneinander verschiedenen optischen Drehungen zeigten:

1. $[\alpha]_D^{22} = -112,5^{\circ}$
2. $[\alpha]_D^{22} = -100,0^{\circ}$
3. $[\alpha]_D^{20} = -100,0^{\circ}$
4. $[\alpha]_D^{20} = -87,5^{\circ}$
5. $[\alpha]_D^{18} = +28,2^{\circ}$

Der Schmelzpunkt der ersten Fraktion betrug $160-165^{\circ}$, und die Analyse stimmte einigermaßen für ein Tetrahydro-verbenalin. Jedoch konnten KARRER und SALOMON auch in diesem Fall zeigen, dass CHEYMOL nur ein unreines Produkt isoliert hatte. Von der letzten Fraktion meint CHEYMOL, es könne sich um ein Isomeres der ersten handeln; er geht jedoch auf diesen Punkt nicht näher ein. Von seinem Tetrahydro-verbenalin berichtet CHEYMOL, dass es nicht mehr reduzierend ist, dass eine Ketogruppe sich nicht mehr nachweisen lässt, dass aber der Lactonring intakt geblieben ist. CHEYMOL behauptet ferner, durch Behandlung des Tetrahydro-verbenalins mit Emulsin das kristallisierte Tetrahydro-verbenalol isoliert zu haben. Er charakterisiert dieses jedoch nicht näher, macht aber immerhin die Feststellung, dass es mit Eisen-(III)-chlorid keine Färbung gibt und dass es leicht zersetzlich und oxydabel sei. Die letztere Behauptung trifft jedoch nicht zu.

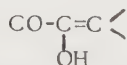
Einen weiteren Beitrag zur Kenntnis des Verbenalins leistete im Jahre 1943 W. HOFFMANN (1). In dieser Arbeit wird zunächst ein aromatischer Charakter für das Verbenalin gänzlich ausgeschlossen. Hierin stützt sich HOFFMANN auf die leichte Zerstörbarkeit des Verbenalols durch chemischen Eingriff, wie auch auf die Tatsache, dass es bei sämtlichen Oxydationsversuchen nicht gelungen ist, irgend eine aromatische Säure zu isolieren. Ferner wird das Vorhandensein eines aromatischen Kernes theoretisch ausgeschlossen. HOFFMANN argumentiert hier wie folgt: Die Bruttoformel des Verbenalols ist $C_{11}H_{14}O_5$. Es enthält eine Carbonylfunktion, eine Methoxylgruppe, eine Hydroxylgruppe und einen Lactonring. Für einen Lactonring kommen im allgemeinen 5- oder 6-gliedrige Ringe in Be-

1) W. Hoffmann, Arch.Pharm. 281, 269 (1943)

tracht. Für den Fall, dass der Lactonring 6-gliedrig ist, bleiben für den aromatischen Kern nur noch vier Kohlenstoffatome, die in dem Lactonring noch nicht enthalten sind, übrig. Wir erhalten somit ein System, in welchem ein Benzolkern mit einem Lactonring kondensiert ist. Unter Berücksichtigung der anderen Funktionen des Verbenalols, ist es jedoch nicht möglich, in einem solchen System 14 Wasserstoffatome unterzubringen. Die maximale Zahl der in einem solchen System unterzubringenden Wasserstoffatome beträgt 10. Bei der Annahme eines 5-gliedrigen Lactonringes können wir uns die beiden Ringe wiederum kondensiert oder aber auch durch eine Kette getrennt vorstellen. Wie dem auch sei, auch hier lassen sich maximal nur 10 Wasserstoffatome unterbringen. Ein Benzolkern für das Verbenalol lässt sich somit mit der Summenformel nicht vereinbaren. Ein Furankern muss von vornherein ausgeschlossen werden, da hierfür kein Sauerstoffatom mehr zur Verfügung steht.

Als nächstes beantwortet HÖFFMANN die in einer früheren Arbeit (1) offen-
gelassene Frage, nämlich, ob es sich beim acetylierten Verbenalin um ein Tetra- bzw. Pentaacetylderivat handelt. Zu diesem Zweck hat er das p-Br-Phenylhydrazon des Acetylverbenalins dargestellt und in diesem den Bromgehalt bestimmt. Es zeigte sich hier eindeutig, dass es sich um ein Tetraacetylverbenalin handelt, und es kann somit der wichtige Schluss gezogen werden, dass das Aglucon keine acetylierbare Hydroxylgruppe enthält. Auf Grund seiner eigenen Erfahrungen und derjenigen CHEYMOL's schliesst HOFFMANN, dass sich wohl aus Tetraacetylverbenalin, aber nicht aus Verbenalin selbst charakteristische Derivate mit Carbonylreagenzien darstellen lassen.

Wie schon erwähnt, versuchte BOURDIER das hohe Reduktionsvermögen des Verbenalols dem Vorhandensein einer Aldehydgruppe zuzuschreiben. Als eine solche jedoch mit grösster Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen wurde, galt es von neuem, für das aussergewöhnliche Reduktionsvermögen des Verbenalols eine Erklärung zu finden. HOFFMANN macht nun den Vorschlag, im Verbenalol eine Ketenolgruppierung anzunehmen, die etwa wie folgt aussehen soll:



Auch der Lactonring soll sich unmittelbar in der Nähe dieser Gruppierung befinden. Hierfür sprechen die folgenden Tatsachen: Bei der Bromierung des Tetraacetylverbenalins erhielt er ein instabiles Produkt, das sich an der Luft wieder spontan zersetzte. Ferner hatte bereits CHEYMOL beobachtet, dass bei der Hydrolyse des Verbenalins mit verdünnter Schwefelsäure Kohlensäureentwicklung eintritt. Hieraus schliesst er, dass sich verschiedene negative Gruppen in unmittelbarer Nach-

1) B. Reichert & W. Hoffmann, Arch.Pharm. 272, 474 (1937)

barschaft befinden müssen; mit anderen Worten - die α -Ketenolgruppierung und der Lactonring befinden sich sehr nah beieinander. Hierzu ist jedoch folgendes einzuwenden: Es wäre zu erwarten, dass bei einer solchen Gruppierung das Verbenalol mit Eisen-(III)-chlorid eine Färbung geben würde. Wie jedoch KARRER und SALOMON (1) zeigten, ist dies nicht der Fall. Man muss sich wohl eher die Doppelbindung in die Nähe des Lactonrings verlegt denken, wie das etwa bei den herzwirksamen Glucosiden der Fall ist.

HOFFMANN berichtet noch über die Hydrierung des Tetraacetylverbenalins in methanolischer Lösung mit 3% Natriumamalgam. Er erhielt dabei das Tetrahydro-tetraacetyl-verbenalin vom Smp. 147° . Die weiteren zwei Derivate des Tetraacetyl-verbenalins, welche HOFFMANN darstellte, sind:

- 1) Tetraacetyl-verbenalin-phenylhydrazon $F = 197^{\circ}$
- 2) p-Brom-phenylhydrazon des Tetraacetyl-verbenalins $F = 215^{\circ}$

Die schon erwähnte Arbeit von P. KARRER und H. SALOMON stammt aus dem Jahre 1946 (1). Gegenüber der von CHEYMOL angegebenen Drehung des Verbenalins $[\alpha]_D = -180,6^{\circ}$ wird von ihnen $[\alpha]_D = -184-185^{\circ}$ angegeben. Sodann wurde das Verbenalol ebenfalls durch Hydrolyse mittels Emulsin erhalten. Es wurde gezeigt, dass das reine Produkt unscharf zwischen 124 und 130° schmilzt, dass es also merkwürdigerweise gegenüber dem Rohprodukt, welches bei 130° schmilzt, eine Schmelzpunktniedrigung aufweist. Sie fanden ferner, dass reines Verbenalol mit Eisen-(III)-chlorid keine weinrote Färbung gibt; beim Zusammengeben wird die wässrige Lösung lediglich leicht gelblich und die Farbe geht erst nach längerem Stehen ins Bräunliche über. Gleichzeitig wurde festgestellt, dass Verbenalin selbst mit Eisen-(III)-chlorid nach ca. einer Stunde eine schwach violette Färbung gibt, welche nach längerem Stehen ins Weinrote übergeht. Es sei daran erinnert, dass CHEYMOL das bei 130° schmelzende Rohprodukt aus Eisessig umkristallisierte, wobei er ein bei $140,5^{\circ}$ schmelzendes Produkt erhielt, welches mit Eisen-(III)-chlorid eine starke Violett-färbung gab. Auf Grund der eben erwähnten Beobachtungen von KARRER und SALOMON konnte es sich dabei nicht um das reine Verbenalol handeln. Bei der Hydrolyse des Verbenalins mit Emulsin entsteht zu 40% ein öliges, gelbbraunes Produkt. Es ist dieses Produkt, welches die schon öfters erwähnte Violett-färbung mit Eisen-(III)-chlorid gibt. Ueber die Natur dieses Oeles ist noch nichts Näheres bekannt. Für die Drehung des Verbenalols wird $[\alpha]_D^{20} = -14,8^{\circ}$ angegeben. Dieser Wert ist kleiner als der von CHEYMOL gefundene $[\alpha]_D = -29,22^{\circ}$. Im Gegensatz zu CHEYMOL und HOFFMANN, welche dem Verbenalol zwei aktive Wasserstoff-

1) P. Karrer & H. Salomon, Helv. 29, 1544 (1946)

atome zuschreiben, stellten KARRER und SALOMON nur ein solches fest. In der Wärme stieg der Wert allerdings ein wenig an. Mit Tetranitromethan gab Verbenalol eine Gelbfärbung, mit Osmiumtetroxyd setzte es sich hingegen nicht um. Beim Abbau mit Ozon oder Chromsäure wurde das Entstehen von Oxalsäure beobachtet. Die Carbonyl- und Hydroxylfunktion durch Bildung der entsprechenden Derivate direkt nachzuweisen, erwies sich als undurchführbar: Sämtliche Versuche zur Acetylierung, Benzoylierung oder Nitrobenzoylierung führten nicht zum Ziel. Gleichfalls erfolglos blieben die Versuche der Umsetzung mit Phenylhydrazin und Hydroxylamin.

Bei der Hydrierung des Verbenalins und des Verbenalols verwendeten KARRER und SALOMON als Katalysator platinisiertes Raneynickel, welches nach der Vorschrift von DELEPINE vorbereitet wurde (1). Die Hydrierung des Verbenalins führten sie in wässriger Lösung bei 100° und 15 Atmosphären Wasserstoffdruck durch. Die Aufarbeitung ergab in nicht sehr guter Ausbeute kristallines Tetrahydroverbenalin vom Smp. 195-196° und $[\alpha]_D^{20} = -65^\circ$. Durch Behandlung dieses Produktes mit Emulsin wurde das Tetrahydroverbenalol, $C_{11}H_{18}O_5$, erhalten, welches hiermit zum ersten Mal genau beschrieben wurde: $F = 102-103^\circ$; $[\alpha]_D^{20} = +8,4^\circ$; es ist nicht reduzierend, reagiert neutral, besitzt zwei aktive Wasserstoffatome, die wahrscheinlich von zwei Hydroxylgruppen stammen, die jedoch nicht benachbart sein können, da Tetrahydroverbenalol nicht mit Perjodsäure reagiert. Wie bei der Spaltung des Verbenalins selbst, so entsteht auch bei der Hydrolyse des Tetrahydroverbenalins neben dem kristallisierten Aglucon ein öliges Produkt, welches ebenfalls noch nicht charakterisiert wurde. Bei der sorgfältigen Aufarbeitung der Hydrierungsprodukte konnte nebst dem Hauptprodukt noch ein, in kleinen Mengen entstehendes Nebenprodukt der Formel $C_{10}H_{16}O_3$ isoliert werden. Es war methoxylfrei, schmolz bei 137-138° und wurde als "Desoxyverbanol" bezeichnet. Da es sich beim Desoxyverbanol offenbar um ein gesättigtes Produkt handelt, bei welchem der Methoxyl- und Zuckerrest reaktiv abgespalten worden sind, der Lactonring andererseits intakt geblieben ist, muss es einen Kohlenstoffring enthalten, welcher damit an einem Verbenalinderivat zum ersten Mal nachgewiesen wurde. Die Hydrierung des Verbenalols wurde analog durchgeführt. Die Aufarbeitung ergab in 50% Ausbeute ein Produkt der Formel $C_{10}H_{16}O_4$ vom Schmelzpunkt 95-96°, welches ebenfalls methoxylfrei war. Es wurde als "Norverbanol" bezeichnet. Desoxy- und Norverbanol scheinen ähnliche Produkte zu sein, die sich lediglich um eine Hydroxylgruppe unterscheiden. Dieses erscheint verständlich, wenn man bedenkt, dass im Verbenalol, dem Ausgangsprodukt für Norverbanol, eine Hydroxylgruppe mehr vorgebildet ist, nämlich die-

1) Délépine, Bl. 5 4, 31 (1937) und C.r. 201, 1301 (1935).

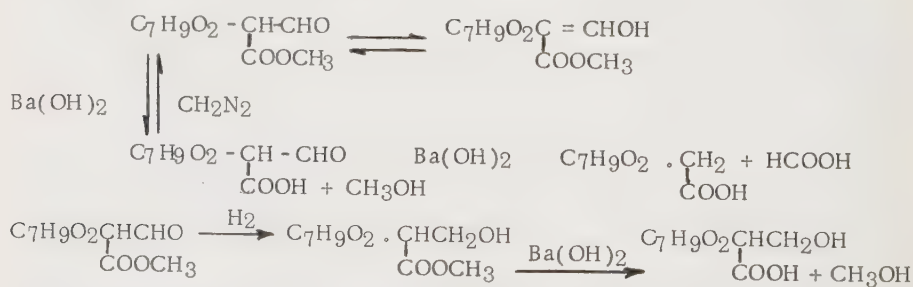
jenige, welche durch die Abspaltung der Glucose entstanden ist. Diese beiden Hydrierungsprodukte wurden alkalisch mit Permanganat oxydiert. Desoxyverbanol ergab dabei eine Säure vom Smp. $157-158^{\circ}$, welche noch nicht näher charakterisiert werden konnte. Etwas aufschlussreicher war die Oxydation des Norverbanols. Hierbei liess sich zunächst das Entstehen von Essigsäure nachweisen. Dazu isolierten KARRER und SALOMON eine nichtflüchtige Substanz der Zusammensetzung $C_{10}H_{14}O_5$ und dem Smp. 170° . Bei der Oxydation des Norverbanols in alkalischer Lösung, das heisst nach dem die Lactonringgruppierung zur Oxy-carbonsäure geworden ist, werden also anscheinend zwei Hydroxylgruppen zu Ketogruppen oxydiert, die dritte Gruppe ist unter diesen Bedingungen gegen Permanganat beständig. Da sich die entstandene Diketo-oxy-carbonsäure nicht wieder in ein Lacton verwandeln lässt, so ist die Hydroxylgruppe des ursprünglichen Lactons zur Carbonylgruppe oxydiert worden. Die neue Säure gibt keine Eisen-(III)-chlorid-Reaktion und reduziert FEHLING'sche Lösung nicht. Sie gibt noch ebenso wie das ursprüngliche Aglucon die Jodoformreaktion. Sie lässt sich mit Diazomethan verestern.

Im Jahre 1942 veröffentlichten J. ASANO, Y. UENO und Y. TAMAKI (1) eine Arbeit über das Verbenalin. Die darin erbrachten Beobachtungen fallen zum Teil stark aus dem Rahmen der bisherigen Arbeiten. Wie auch an Hand der eigenen Resultate gezeigt werden wird, scheint die Schlussfolgerung der Autoren, dass das Verbenalin ein Derivat der Furanreihe ist, sicher unzutreffend. Immerhin soll hier ein kurzer Ueberblick über die genannte Arbeit gegeben werden.

Aus Babenso Kumatsuzura (Japanischer Name für *Verbena off.*) isolierten sie durch Extraktion mit Essigester Verbenalin. Der Schmelzpunkt ihres Präparates lag bei 179° , hingegen konnte die bekannte Bruttoformel bestätigt werden. Bei der enzymatischen Hydrolyse erhielten sie Verbenalol, welches bei 134° schmolz. Dieses Produkt dürfte wohl mit CHEYMOL's Aglucon identisch sein, kann jedoch nicht, wie bereits gezeigt wurde, das reine Verbenalol sein. Bei der Hydrierung des Verbenalins unter Atmosphärendruck und mit Pd-Kohle als Katalysator beobachteten sie die Aufnahme von nur einem Mol Wasserstoff und erhielten dabei ein Produkt, das bei 198° schmolz, welches sie als Dihydroverbenalin bezeichneten. Die Autoren dürften wohl durch die Aufnahme von nur einem Mol Wasserstoff irregeführt worden sein, indem möglicherweise die Wasserstoffaufnahme nur ganz zufällig gerade an dieser Stelle sehr langsam wurde; so wäre es denkbar, dass sie dabei ein Gemisch von unhydriertem und hydriertem Material erhielten. Bei der enzymatischen Spaltung des hydrierten Produktes gewannen sie ein kristallines Aglucon, welches, aus Wasser kristallisiert, bei 63° schmolz.

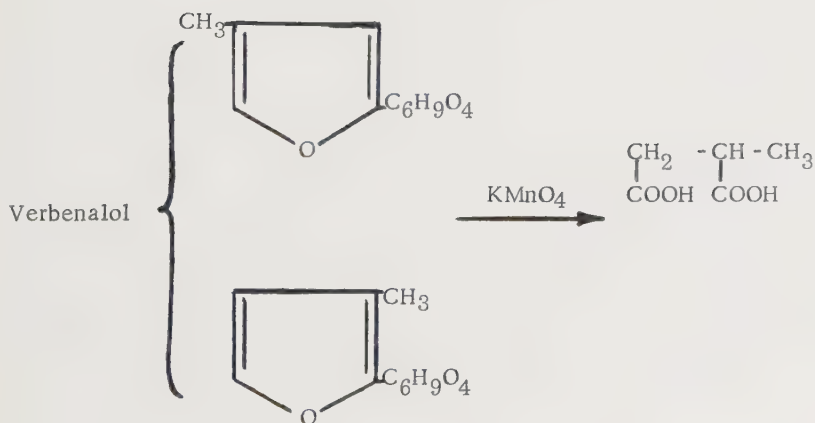
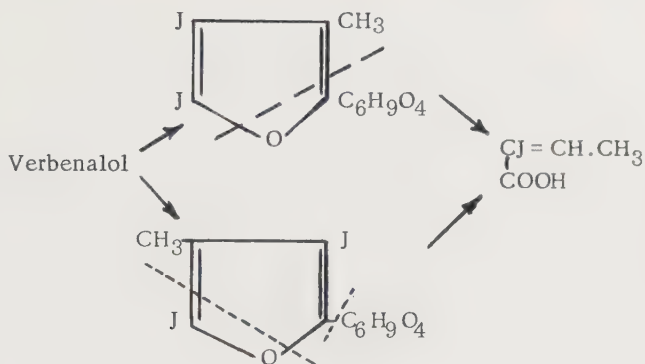
1) J. Asano, Y. Ueno & Y. Tamaki, J.Pharm.Soc.Japan 62, 7 (1942)

(Reines Tetrahydroverbenalol schmilzt bei 102-103°). Es wird in dieser Arbeit ferner über eine Reihe von Versuchen berichtet, in welchen Verbenalol und das hydrierte Aglucon mit 0,1 n-Baryt behandelt worden sind. Verbenalol wurde mit genau einem Aequivalent Baryt versetzt, wobei Methanol und eine ölige Säure entstanden. Von der Säure wird behauptet, dass sie methoxylfrei sei, woraus der Schluss gezogen wird, dass Verbenalin eine Methylestergruppe enthält, und nicht, wie das bis dahin angenommen worden war, einen Lactonring. Bei der Behandlung besagter Säure mit Diazomethan soll sich Verbenalol zurückgebildet haben, was als weitere Bestätigung der obigen Annahme angesehen wird. In der Folge wurde Verbenalol mit zwei Aequivalenten Baryt umgesetzt. Dabei sollen entstanden sein: Methanol, Ameisensäure und eine zweite ölige Säure, welche ebenfalls methoxylfrei war, sich von der vorhergehenden Säure jedoch dadurch unterschied, dass sie mit Diazomethan nicht Verbenalol zurücklieferte: es muss somit ein weiterer Abbau stattgefunden haben. Dem gegenüber spaltete Dihydroverbenalol bei der Behandlung mit einem zweiten Aequivalent Baryt keine Gruppe ab und unter den Reaktionsprodukten wurde keine Ameisensäure gefunden. Die Schlüsse, welche die Autoren aus diesen Beobachtungen ziehen, lassen sich durch das folgende Schema wiedergeben:

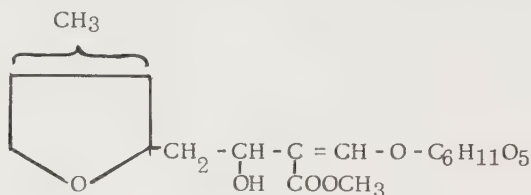


Nach der Meinung von ASANO und Mitarbeitern wäre Verbenalin somit ein Derivat der Formyl-essigsäure. Wie unten noch näher beschrieben wird, wurden obige Versuche nachgeprüft, wobei sich aber ein Verseifen der Methoxylgruppe nicht bestätigen liess; die Annahme einer Estergruppierung ist somit hinfällig. Die japanischen Autoren gingen dann daran, die Frage der Beschaffenheit des Restes $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2$ zu klären. Zunächst stellten sie fest, dass das Verbenalol zwei aktive Wasserstoffatome aufweist. (KARRER und SALOMON fanden im reinen Verbenalol nur ein solches). Daraus schlossen sie, dass der Rest $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2$ ebenfalls eine Hydroxylgruppe enthalten muss. (Die erste führen sie auf die Formylgruppierung zurück). Da sich ferner keine Carbonylgruppe nachweisen liess, schlossen sie, dass das fünfte Sauerstoffatom Aethercharakter besitzen muss. Durch Wasserstoffperoxy- oder Permanganatoxydation erhielten sie Methylbern-

steinsäure. Bei der Oxydation mit Natriumhypoiodit soll α -Jod-crotonsäure entstanden sein. Bei einer Oxydationsmethode entstand also eine gesättigte, bei der anderen eine ungesättigte Säure. Zum Vergleich wurde Furfurylacrylsäure mit Wasserstoffperoxyd oxydiert, wobei Bernsteinsäure erhalten wurde. Bei der Oxydation von Furfurylpropionsäure mit Natriumhypoiodit entstand hingegen β -Jod-acrylsäure. Aus der Analogie dieser Versuchsergebnisse mit jenen beim Abbau des Verbenalols wird der Schluss gezogen, dass Verbenalin sich vom Furan ableitet:



Für Verbenalin schlagen die genannten Forscher das untenstehende Formelbild vor. Die Hydroxylgruppe soll sich β -ständig zum Furanring befinden, weil es nicht gelungen ist, bei der Oxydation eine **Firancarbonsäure** zu isolieren, während die Lage der Methylgruppe noch unbestimmt bleibt.

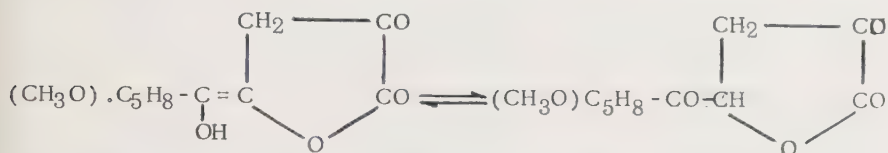


Unter Berücksichtigung der früheren Resultate anderer Autoren, sowie auch der eigenen Ergebnisse, muss dieses Formelbild abgelehnt werden: Verbenalin ist weder ein Furanderivat, noch enthält es eine Estergruppierung. Doch muss gesagt werden, dass es mir ebenfalls gelungen ist, bei der Oxydation des Verbenaols mit Permanganat Methylbernsteinsäure zu isolieren; sie wurde auch bei der Oxydation der Hydrierungsprodukte aufgefunden. Dies ist jedoch, wie später gezeigt werden wird, ganz anders zu deuten als es oben geschehen ist.

Eine weitere Formel für Verbenalin wurde von A. CHATTERJEE und L. M. PARKS vorgeschlagen (1¹). Sie isolierten ihr Verbenalin durch längeres Extrahieren der Verben stricta mit Äther mittels einer Soxhletapparatur. Bei der Hydrierung des Verbenalins mit Platinoxyd als Katalysator unter Atmosphärendruck und bei Zimmertemperatur beobachteten sie die Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff. Sie isolierten ein Tetrahydroverbenalin vom Smp. 173-174°. Sie glaubten, es könnte sich um ein Isomeres des von KARRER und SALOMON isolierten Tetrahydroverbenalins vom Smp. 195-196° handeln. Das von ihnen isolierte Verbenalol scheint unrein gewesen zu sein, da es Eisen-(III)-chlorid-Reaktion zeigte. Sie berichten ferner über die Darstellung eines Derivates des Verbenalols, nämlich das Di-2,4-dinitro-phenyl-hydrason, woraus sie auf die Anwesenheit von zwei Carbonylgruppen im Verbenalol schlossen. Ferner stellten sie, in Übereinstimmung mit allen anderen Autoren, eine positive Jodoformreaktion fest. Bei der enzymatischen Hydrolyse des Tetrahydroverbenalins soll ein Tetrahydroverbenalol entstanden sein, das bei 123-124° schmolz. Dieser Schmelzpunkt liegt sehr nahe bei demjenigen des reinen, unhydrierten Verbenalols, hingegen um 20° höher als der des Tetrahydroverbenalols von KARRER und SALOMON. Auf Grund der ge-

1) A. Chatterjee & L. M. Parks, Am.Soc. 71, 2249 (1949)

nannten Reaktionen wird die untenstehende Formel für das Verbenalol aufgestellt. Von Abbaureaktionen und Isolierung irgendwelcher Spaltprodukte wird nicht berichtet.



Auch diese Formel muss in ihrer Gesamtheit abgelehnt werden.

Im Rahmen der eigenen Arbeiten wurde zunächst versucht, unter Aufspaltung des Lactonringes ein Amid der Verbenalolsäure darzustellen. Man hat Verbenalol mit flüssigem Ammoniak bzw. mit alkoholischem Ammoniak in Bombenröhren eingeschmolzen und 4 - 24 Std. bei verschiedenen Temperaturen stehen gelassen. Bei keinem dieser Versuche gelang es, irgend ein reines Produkt zu isolieren; sämtliche Reaktionsprodukte waren verharzt. Bei einem Versuch, Desoxyverbenalol mit flüssigem Ammoniak umzusetzen, wurde das Ausgangsmaterial wieder unverändert zurückgewonnen. Bei der Druckhydrierung des Verbenalols zum Norverbanol wird bekanntlich die Methoxylgruppe abgespalten. Es sollte nun versucht werden, Bedingungen für eine partielle Hydrierung des Verbenalols zu fördern. Als Katalysator hat man zu diesem Zweck 5% Palladium auf Bariumsulfat verwendet. Bei der Hydrierung in Alkohol fand nur eine sehr langsame Wasserstoffaufnahme statt; auch Erhöhungen der Temperatur und Vergrößerung der Menge des Katalysators verbesserten das Resultat nicht. Ich ging nun dazu über, die Hydrierung in einem sauren Medium zu versuchen. Zu diesem Zweck wurde ein Gemisch von Aethanol/Eisessig = 5/2 verwendet. Hierbei war jedoch die Wasserstoffaufnahme noch bedeutend langsamer als im neutralen Medium. Als Nächstes verwendete ich ein alkalisches Medium in Form eines Gemisches Aethanol/Piperidin = 50/1. Hierbei nahm Verbenalol in der Tat im Laufe von 4 Minuten 9/10 eines Moles Wasserstoff auf. Liess man die Hydrierung länger laufen, so wurde praktisch kein Wasserstoff mehr absorbiert, hingegen färbte sich das Reaktionsgemisch gelb und wurde mit der Zeit immer dunkler. Aus diesem Grund hat man in einem zweiten Versuch die Hydrierung nach 5 Minuten abgebrochen. Bei der Aufarbeitung konnte ein nicht reines Produkt isoliert werden, welches zwischen 115 und 120° schmolz. Die Analyse dieses Produktes ergab folgende Resultate:

C 62,20% H 8,45% N 5,23%

Für ein Kondensationsprodukt zwischen Verbenalol und Piperidin, welches ein Mol H₂ aufgenommen hat und daher die Zusammensetzung C₁₆H₂₅O₄N hätte,

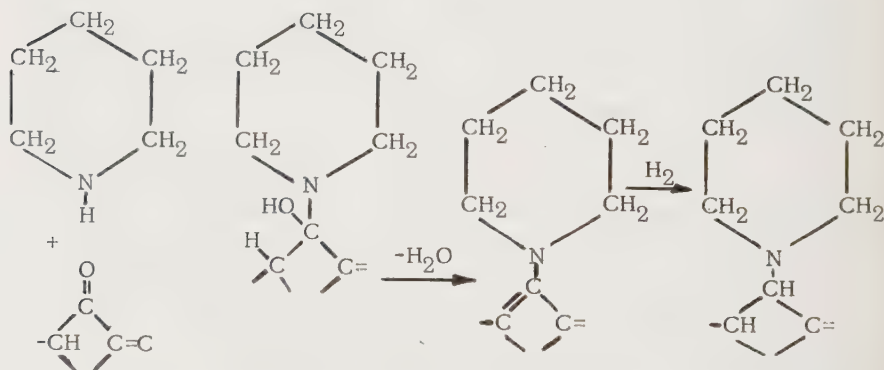
berechnen sich die folgenden Werte:

C 64,40% H 8,48% N 4,75%

Ein Piperidid der Verbenalolsäure $C_{16}H_{27}O_3N$, welches ein Mol H_2 aufgenommen hat, müsste folgende Zusammensetzung zeigen:

C 61,34% H 8,63% N 4,47%

Um welches der beiden Produkte es sich hierbei handelt, kann auf Grund der Analyse, welche für keines der beiden genau stimmt, nicht entschieden werden. Unter Berücksichtigung des Umstandes, dass Desoxyverbanol nicht mit flüssigem Ammoniak reagiert, dass also der Lactonring sehr stabil zu sein scheint, wird man jedoch verleitet, die erstere Annahme als wahrscheinlicher zu betrachten. Man kann sich dann etwa den folgenden Mechanismus vorstellen:



Wie bereits erwähnt, haben ASANO, UENO und TAMAKI behauptet, dass Verbenalin keinen Lactonring, sondern eine Methylestergruppierung enthält. Die von den Autoren angegebenen Versuche habe ich wiederholt, indem ich Verbenalol zunächst mit einem, dann mit zwei und schliesslich mit drei Äquivalenten Baryt umgesetzt habe. Die dabei entstehenden Produkte zeigen alle eine starke Eisen-(III)-chlorid-Reaktion, sind im übrigen sehr uneinheitlich, jedoch keines ist methoxylfrei. Hierüber unterrichtet die nachstehende Tabelle:

Anzahl Aequiv., mit denen Verbenalol umgesetzt wurde	% OCH ₃ des Anteils unlöslich in Benzol	% OCH ₃ des Anteils löslich in Benzol
0	13,7	--
1	16,7	--
2	12,6	10,8
3	nicht analysiert	13,6

Es besteht kein Zweifel, dass die Methoxylgruppe durch Ba(OH)₂ nicht verseifbar ist und somit ätherartig gebunden sein muss.

Ebenfalls anknüpfend an die oben erwähnte Mitteilung wurde Verbenalol bei Zimmertemperatur mit Permanganat oxydiert, wobei 6 Mol des Reagenzes verbraucht wurden. Papierchromatographisch liessen sich im Reaktionsprodukt insgesamt 6 Säuren nachweisen. Der R_f-Wert einer von ihnen erwies sich als identisch mit demjenigen der gleichzeitig mitlaufenden Methylbernsteinsäure. Mittels präparativer chromatographischer Trennung an einer Papierpulverkolonne konnte diese Säure isoliert werden und zeigte nach Umkristallisieren aus Benzol den Smp. 111°, welches der Schmelzpunkt von Methylbernsteinsäure ist. Diese Säure wurde von ASANO und Mitarbeitern ebenfalls isoliert. Eine weitere Säure erwies sich als Oxalsäure; die restlichen vier Säuren wurden nicht untersucht.

Für den Ozonabbau wurde das von W. HOFFMANN beschriebene Tetraacetyl-**verbenalin** verwendet. Beim Versuch, das Ozonid zu Aldehyden aufzuarbeiten, entstanden im Wesentlichen dunkelbraune Harze. Bei einem zweiten Versuch habe ich daher das Ozonid oxydativ zu Säuren aufgespalten. In dem dabei entstehenden gelben Oel liessen sich papierchromatographisch sieben Säuren nachweisen, wovon drei identifiziert werden konnten, während die anderen vier unbekannt sind. Die identifizierten Säuren sind: β -Methyl-glutarsäure, Methylbernsteinsäure und Oxalsäure. β -Methyl-glutarsäure wurde mittels Chromatographie an einer Papierpulverkolonne isoliert. Sie schmolz bei 83 - 84° und gab mit reiner β -Methyl-glutarsäure keine Schmelzpunktdepression. Sie wurde ferner in Form des bei 202 - 203° schmelzenden Dianilids identifiziert, welches mit dem aus synthetischer Säure dargestellten identisch war.

Mit der Isolierung von β -Methyl-glutarsäure als einem Abbauprodukt des Verbenalins sind nun die Kenntnisse über dieses Glucosid in einen Stand geraten, wobei es möglich wird, eine Strukturformel, zumindest als Arbeitshypothese, aufzustellen. Die Eigenschaften und Reaktionen des Verbenalins und seiner Derivate, die hierfür als wichtig erscheinen, seien im Folgenden nochmals kurz zusammengefasst:

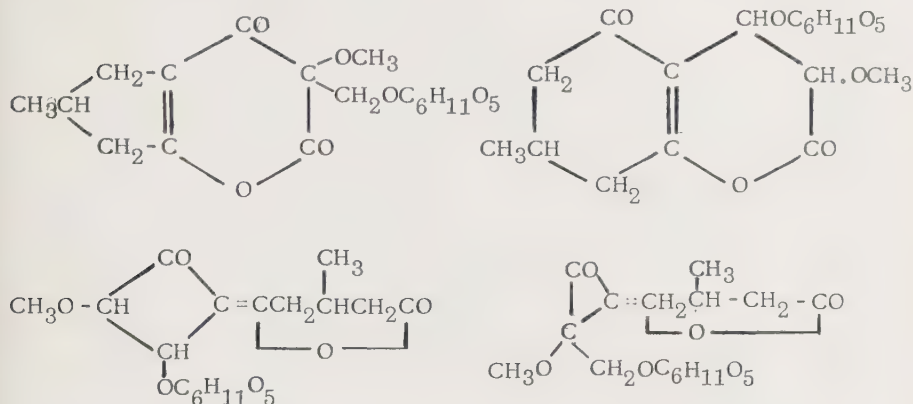
- 1) Bei der enzymatischen Spaltung des Verbenalins entsteht das kristalline Verbenalol $C_{11}H_{14}O_5$; es enthält nur einen aktiven Wasserstoff.
- 2) Bei der gleichen Spaltung des Tetrahydroverbenalins entsteht das Tetrahydroverbenalol $C_{11}H_{14}O_5$; es enthält zwei Hydroxylgruppen, welche jedoch nicht benachbart sind, da es nicht mit Perjodsäure reagiert.
- 3) Verbenalin enthält einen Lactonring, welcher nach dem I.R.-Spektrum ein Sechsering sein muss.
- 4) Verbenalin enthält eine Carbonylgruppe in Konjugation zu einer C=C-Doppelbindung. (s.a. U.V.- und I.R.-Spektren).
- 5) Es enthält eine Methoxylgruppe.
- 6) Es enthält einen Kohlenstoffring. (Desoxy- und Norverbanol).
- 7) Die Glucose und der Methoxylrest lassen sich relativ leicht reduktiv abspalten. (Desoxy- und Norverbanol).
- 8) Beim Permanganatabbau von Verbenalol, Tetrahydroverbenalol und Desoxyverbanol entsteht u.a. Methylbernsteinsäure.
- 9) Beim Ozonabbau des Tetraacetyl-verbenalins entstehen u.a. Methylbernsteinsäure und β -Methyl-glutarsäure.
- 10) Reines Verbenalol gibt mit Eisen-(III)-chlorid keine Färbung; die bei der Abspaltung der Glucose entstehende Hydroxylgruppe ist somit nicht enolischer Natur.
- 11) Viele Verbenalinderivate geben eine positive Jodoformreaktion.
- 12) Bei der Permanganatoxydation des Norverbanols entsteht eine Säure $C_{10}H_{14}O_5$, welche nicht reduzierend wirkt und mit Eisen-(III)-chlorid keine Färbung gibt.
- 13) Desoxyverbanol enthält eine leicht tosylisierbare Hydroxylgruppe.
- 14) Beim Behandeln des Tetrahydroverbenalins mit 0,01 n-Salzsäure in Methanol wird der Glucoserest gegen Methyl ausgetauscht. Verbenalin reagiert unter den gleichen Bedingungen nicht. (Zu 13 und 14 siehe auch experimentellen Teil).

Nicht beantwortet bleibt vorderhand die Frage nach der Art der Verknüpfung von Kohlenstoff- und Lactonring. Es kommen hierfür zwei Möglichkeiten in Betracht:

- a) Ein orthokondensiertes System,
- b) Eine Aethylenbindung.

Ferner herrscht noch Unklarheit über die Grösse des Kohlenstoffrings.

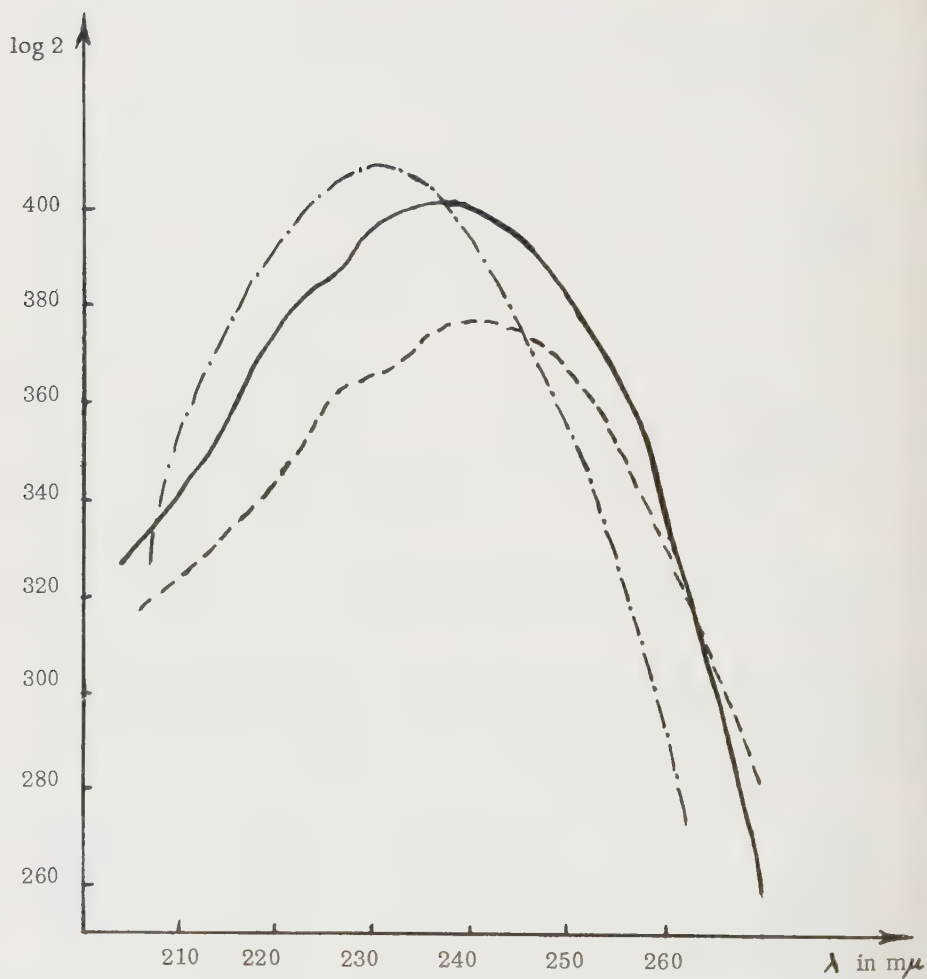
Es scheint, dass für Verbenalin hauptsächlich vier Formeln in Frage kommen; das bisherige Material reichte nicht aus, um zwischen ihnen zu entscheiden. Diese Formeln sind folgende:



Sie könnten alle mehr oder weniger ungezwungen die bisherigen Versuchsergebnisse deuten.

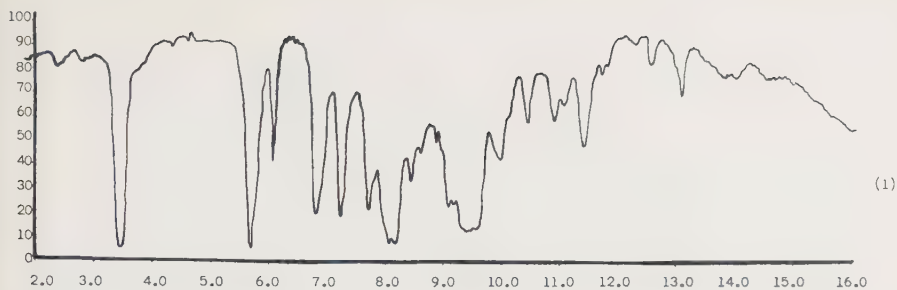
Die U. V. - Spektren des Verbenalins und des Verbenalols wurden in Wasser, dasjenige des Tetraacetylverbenalin-epoxyds in Alkohol aufgenommen. (Das Epoxyd wurde von E. Matter dargestellt). Die Lage der Maxima lässt auf ein α, β -ungesättigtes Keton schliessen. Die hydrierten Produkte der Verbenalinreihe zeigten, wie erwartet, keine Absorption im Ultraviolett.

Verbindung	Bruttoformel	Maximum bei	log
Verbenalin	$C_{17}H_{24}O_{10}$	236 $m\mu$	4,02
Verbenalol	$C_{11}H_{14}O_5$	241 $m\mu$	3,77
Tetraacetyl-verbenalinepoxyd	$C_{25}H_{32}O_{15}$	230 $m\mu$	4,07

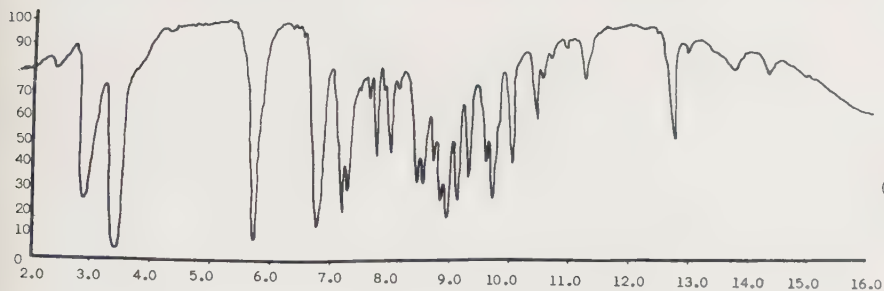


Legende:

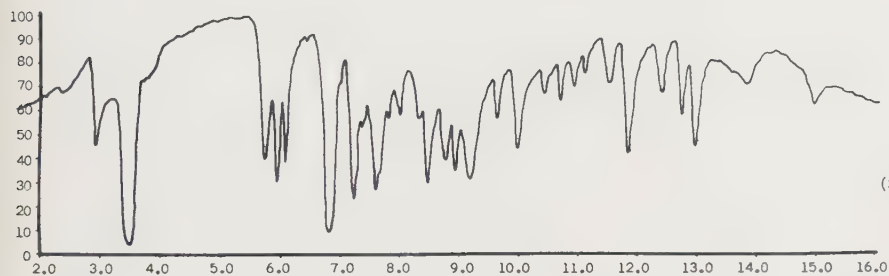
- Verbenalin
- Verbenalol
- · - · - Tetraacetyl-verbenalin-epoxyd



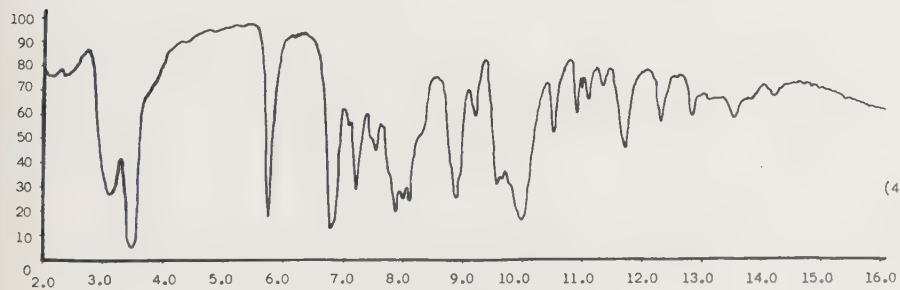
(1)



(2)



(3)



(4)

IR-Spektren von: (1) Tetraacetylverbenalin $C_{25}H_{32}O_{14}$
(2) Desoxyverbanol $C_{10}H_{16}O_3$

(3) Verbenalol $C_{11}H_{14}O_5$
(4) Tetrahydroverbenalol $C_{11}H_{18}O_5$

B. INHALTSSTOFFE ANDERER VERBENENARTEN (1)

Zu der Familie der Verbenaceae gehören rund 760 Pflanzen, welche zum grössten Teil in warmen Zonen wachsen. Die wenigsten davon wurden auf ihre Inhaltsstoffe untersucht. Einige Verbenaarten sind reich an aetherischen Oelen und finden Verwendung in der Riechstoffindustrie. So enthält die *Lippia citriodora* H. B. et Knth. ein sogenanntes Verbenaöl, welches sich je nach Herkunft in verschiedenen Mengenverhältnissen aus den folgenden Komponenten zusammensetzt: Citral, l-Limonen, Geraniol, einige unidentifizierte Sesquiterpene, unidentifizierte K.W., Methylheptenon, Verbenon (ein Keton der Formel $C_{10}H_{16}O$), d-Citronellol sowie andere Alkohole und einige nicht identifizierte Ester.

Reich an aetherischen Oelen (bis 0,25% des Trockengewichtes) ist auch die *Lippia scaberima* Sond. Sie enthält ferner eine Reihe von aliphatischen K.W. und Carbonsäuren, sowie Phytosterin ($C_{27}H_{46}O + H_2O$). *Lippia hastulata* Hierom. soll ein Glycosid unbekannter Natur enthalten. Sie enthält ferner 13,75% Asche, hiervon 60% SiO_2 . *Lippia adoensis* Hochst. enthält 0,75% aetherischer Oele, bestehend aus Carvon, d-Limonen und unidentifizierten Terpenen. *Stachytarpheta indica* Vahl. enthält mehrere, nicht näher bekannte Glycoside. *Lantana hispida* H.B. enthält ein chromogenes Glycosid. *Lantana brasiliensis* Lk. führt ein unaufgeklärtes Alkaloid, welches als "Lantanin" bezeichnet wurde und chininartig wirkt. Die aetherischen Oele der *Lantana camara* L. sind reich an Terpen-alkoholen und -aldehyden. Die *Vitex littoralis* Cunn. enthält zwei nicht isolierte Glycoside, deren Spaltprodukte zwei gelbe Farbstoffe sind: Vitexin $C_{15}H_{14}O_7$ und Homovitexin (Formel nicht angegeben). Vitexin ist identisch mit dem Spaltprodukt des Saponarins, dem Glycosid von *Saponaria officinalis* (aus der Familie der Caryophyllaceae). Ebenfalls ein unbekanntes Alkaloid befindet sich in der Frucht der *Vitex Agnus Castus* L. (Mönchpfeffer, Abrahamsstrauch). In den Früchten der *Duranta brachyopoda* Tod. ist ein Saponin enthalten, das deren Giftigkeit bedingt; sie enthalten keine Alkaloide. Auch *Duranta rostrata* hort. Bog. enthält Saponine. Die folgenden Verbenaarten enthalten alle Stachyose ($C_{24}H_{42}O_{21}$): *Verbena hispida*, *V. venosa*, *V. boniariensis* (2).

1) siehe auch C. Wehmer "Die Pflanzenstoffe", Bd. II, 1021 (1931)

2) J. Cheymol, Bull.Soc.biol. 19, 1647 (1937)

Verbenalin, sowie ein hochmolekulares Polyglycosid unbekannter Natur wurde in den folgenden Verbenaarten nachgewiesen (1): *V. hastata*, *V. stricta*, *V. teucrioides*, *V. littoralis*, *V. supina*, *V. prostata* und *V. utricifolia*. *Verbena venosa* ist ausserdem noch saponinhaltig (2). Ueber die Blütenfarbstoffe von Verbenen liegt nur eine Arbeit vor (3). Aus zwei Sorten der *Verbena hybrida* wurde ein purpurroter Farbstoff (I) und ein kastanienbrauner (II) isoliert. (I) ist das 3,5-Diglucosid, (II) das 3-Monoglucosid des Delphinidins.

- 1) J. Cheymol, Bull.Soc.biol. 19, 1647 (1937)
- 2) E. Wagner, Seifensiederzeitung 68, 35 (1941)
- 3) R. Scott-Moncrief & V.C.Sturgess, Biochem.J. 34, 268 (1940)

C. EXPERIMENTELLES

Für Einzelheiten über die Aufarbeitung des Verbenalins, die enzymatische Spaltung, die Hydrierung des Verbenalins und die Aufarbeitung der dabei entstehenden Produkte siehe P. KARRER und H. SALOMON, *Helv.* 29, 1544 (1946).

BEHANDLUNG DES VERBENALOLS MIT FLUESSIGEM UND ALKOHOLISCHEM AMMONIAK

2 Ansätze von je 100 mg Verbenalol wurden mit einigen ml flüssigem NH_3 in ein Bombenrohr eingeschmolzen. Das eine Rohr wurde während 12 Stunden, das zweite während 4 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. In beiden schied sich nach dem Abdampfen des Ammoniaks ein braunes Oel ab. Sämtliche Versuche, aus diesem Oel ein reines Produkt zu isolieren, führten zu vollständiger Verharzung. Bei anderen Ansätzen hat man die Bedingungen (Temperatur- und Reaktionszeit) etwas variiert, jedoch war das Resultat nicht besser.

Bei den Versuchen, Verbenalol mit alkoholischem Ammoniak zu behandeln, wurde das Reaktionsgemisch ebenfalls in Bombenrohre eingeschmolzen. Diese hielt man in einer Eis-Kochsalzmischung, welche sich allmählich auf Zimmertemperatur erwärmte. Ein reines Produkt konnte jedoch auch bei diesen Versuchen nicht isoliert werden.

VERSUCHE, DAS VERBENALOL UNTER NORMALEM DRUCK ZU HYDRIEREN:

Als Katalysator diente bei diesen Versuchen 5% Pd auf BaSO_4 .

Erster Versuch:	Lösungsmittel	-	Alkohol
	Einwaage	-	84 mg Verbenalol
	Katalysator	-	50 mg
	Temperatur	-	18,7 °C
	Resultat	-	nach 8 Std. 4/5 eines Mols aufgenommen

Zweiter Versuch:	Lösungsmittel	-	Alkohol
	Einwaage	-	97,1 mg Verbenalol
	Katalysator	-	211 mg
	Temperatur	-	19,1 ^o C
	Resultat	-	nach 8 Std. Aufnahme von 1,25 Mol
Dritter Versuch:	Lösungsmittel	-	Alkohol
	Einwaage	-	8,51 mg Verbenalol
	Katalysator	-	18,96 mg
	Temperatur	-	35 ^o C
	Resultat	-	nach 4 Std. Aufnahme von 1,2 Mol
Vierter Versuch:	Lösungsmittel	-	Alkohol/Eisessig = 5/2
	Einwaage	-	9,05 mg Verbenalol
	Katalysator	-	18,26 mg
	Temperatur	-	35 ^o C
	Resultat	-	nach 2 Std. Aufnahme von 3/5 Mol
Fünfter Versuch:	Lösungsmittel	-	Alkohol/Piperidin = 50/1
	Einwaage	-	9,55 mg Verbenalol
	Katalysator	-	18,9 mg
	Temperatur	-	20 ^o C
	Resultat	-	nach 4 Minuten Aufnahme von 4/5 Mol

(siehe ferner allgemeinen Teil).

BEHANDLUNG DES VERBENALOLS MIT 0,1 n-BARYT:

Drei Portionen Verbenalol wurden je mit 1 bzw. 2 bzw. 3 Äquivalenten Baryt versetzt und die Lösungen während 40 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch mit HCl schwach angesäuert und während 24 Stunden mit Aether perforiert. Die so erhaltenen öligen Produkte waren alle methoxylhaltig. (s. hierzu Tabelle im allgemeinen Teil).

PERMANGANATOXYDATION DES VERBENALOLS

In einer Reihe von Vorversuchen wurde festgestellt, dass Verbenalol bei der Oxydation sechs Aequivalente Permanganat verbraucht und dass hierbei unter anderem Methylbernsteinsäure entsteht. (Der Nachweis erfolgte papierchromatographisch). Um diese Säure zu isolieren, wurden 3 g Verbenalol mit etwas mehr als 6 Aequivalenten Permanganat versetzt und während einigen Stunden auf der Schüttelmaschine geschüttelt. Hierauf folgte Ansäuern mit Phosphorsäure und Zerstörung des Braunsteines durch Zutropfen von Perhydrol. Durch längeres Perforieren mit Aether wurde dann das bei der Oxydation entstandene Säuregemisch isoliert, worauf es an einer Papierpulverkolonne chromatographiert wurde. Hierzu wurde folgendes Lösungsmittelgemisch verwendet (1): Chloroform (25 ml), Ameisensäure (4 ml), Wasser (1 ml), und Aceton (8 - 9 ml) (bis zur Entrübung). Das gleiche Gemisch wurde auch für die qualitativen Tests verwendet. Von insgesamt 50 aufgefundenen Fraktionen enthielten die Nummern 25, 26, 27 und 28 nur eine Säure, deren Rf-Wert 0,54 betrug und mit demjenigen der gleichzeitig mitlaufenden Methylbernsteinsäure identisch war. Die vier Fraktionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol schmolz die Säure scharf bei 111° . Dies ist der Schmelzpunkt von Methylbernsteinsäure.

TOSYLIERUNG DES DESOXYVERBANOLS (2)

310 mg Desoxyverbanol wurden in 1 ccm Pyridin bei 0° mit einer Lösung von 573 mg Tosylchlorid in 3 ccm Pyridin versetzt. Die Mischung wurde während 24 Std. bei 0° und 18 Std. bei 16° stehen gelassen. Nun wurde auf 0° gekühlt, mit einigen Tropfen Wasser versetzt und während 30 Min. bei dieser Temperatur stehen gelassen. Darauf hat man die Mischung in 30 ccm eiskalte 3%ige Natriumbicarbonat-Lösung eingegossen, wobei das Tosylat kristallin ausfiel. Nach einer Stunde wurde das Produkt abgesogen, mit Wasser nachgespült, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 480 mg = 84,3% der Theorie. $F = 180^{\circ}$ (Zersetzung); $[\alpha]_D^{180} = 14,4^{\circ} \pm 1^{\circ}$. (In Dioxan).

$C_{17}H_{22}O_5$	Ber. C 60,33 H 6,45 S 9,47%
(340,35)	Gef. C 60,33 H 6,49 S 9,02%

- 1) Nach Angaben von A. Ebnöther
- 2) Die Methode wurde von E. Vis verbessert; die hier wiedergegebenen Angaben, sowie die angegebenen Werte stammen von ihm.

OZONISIERUNG DES TETRAACETYL-VERBENALINS

Für die Darstellung des Ausgangsmaterials s. W. HOFFMANN, Arch. Pharm. 281, 269 (1943).

3 g des so hergestellten Tetraacetylverbenalins wurden in rund 50 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Durch diese Lösung wurde dann ein 0,3%iger Ozon-Sauerstoffstrom geleitet. Die durchströmende Menge wurde so berechnet, dass auf ein Mol¹ des Ausgangsmaterials 3 Mol Ozon kamen. In einem Vorversuch wurden die nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibenden Ozonide mit Wasser übergossen, welches etwas elektrolytisch dargestellten Zinkstaub enthielt, und während 2 Stunden damit verkocht. Die so erhaltenen Reaktionsprodukte waren äusserst uneinheitlich. Sie enthielten Carbonyl- sowie Carboxylverbindungen und waren bald vollkommen verharzt. Bei einem zweiten Vorversuch, in welchem wiederum 3 g Tetraacetylverbenalin abgebaut wurden, erfolgte daher die Aufarbeitung oxydativ, indem die Ozonide mit etwas Wasserstoffsuperoxyd-haltigem Wasser verkocht wurden. Nach 2-stündigem Erhitzen wurde das Wasser im Vakuum abgedampft und der Rückstand mehrmals mit Aether ausgekocht, wobei ca. die Hälfte der Produkte in Lösung ging. Die ätherische Lösung hat man mit wenig 5%iger Natronlauge ausgezogen, diese Lösung mit Salzsäure angesäuert und mit Aether ausgezogen. Das Papierchromatogramm zeigte, dass der nach Abdampfen des Aethers verbleibende, hellgelbe, ölige Rückstand ein Gemisch von 7 Säuren darstellte. Eine von diesen erwies sich als Methylbernsteinsäure, eine andere als Oxalsäure. Zum Identifizieren der restlichen Säuren wurden mehrere Chromatogramme angesetzt, in welchen zum Vergleich eine ganze Reihe von gradkettigen und verzweigten Dicarbonsäuren mitliefen. Es zeigte sich schliesslich, dass der Rf-Wert einer der erhaltenen Säuren 0,68 betrug und mit demjenigen von β -Methylglutarsäure identisch war. Es sei bemerkt, dass die mit dem oben beschriebenen Chloroformgemisch erzielten Rf-Werte nicht immer ganz reproduzierbar sind; sie können daher nicht als charakteristische Konstanten betrachtet werden. Zwecks Isolierung dieser Säure wurde ein neuer Ansatz von 9 gr Tetraacetylverbenalin, gelöst in ca. 150 ml Tetrachlorkohlenstoff, mit Ozon abgebaut. Die Aufarbeitung erfolgte wie zuvor. Diesmal war das ölige Säuregemisch mit Kristallen durchsetzt, welche abgenutscht und aus Wasser umkristallisiert wurden. Der Rf-Wert dieser Säure stimmte mit dem der Oxalsäure überein. Die Säure schmolz nach dem Trocknen bei 80° im Vakuum, bei 189° im geschlossenen Rohr, sublimierte unter Atmosphärendruck bei 155° und gab mit reiner Oxalsäure keine Schmelzpunktdepression. Diese Säure ist somit Oxalsäure. Der Rest der Säuren wurde an einer Papierpulverkolonne chromatographiert, wobei wiederum das oben beschriebene Chloroformgemisch ver-

wendet wurde (s. "Permanganatoxydation des Verbenalols"). Fraktionen 7 und 8 (von insgesamt 20) enthielten nur eine Säure, deren Rf-Wert mit dem der gleichzeitig mitlaufenden β -Methylglutarsäure identisch war. Der nach Abdampfen und Trocknen verbleibende Rückstand wurde dreimal aus Chloroform umkristallisiert, wonach die erhaltene Säure bei 84° schmolz. Mit reiner β -Methylglutarsäure gab sie keine Schmelzpunktniedrigung, hingegen eine Depression von 10° mit β -Methylglutarsäure.

DARSTELLUNG DES β - METHYLGLUTARSÄURE - DIANILIDS

Um die Methylglutarsäure endgültig zu identifizieren, wurde das Dianilid dargestellt, welches sich mit dem aus synthetischer Säure dargestellten als identisch erwies. Dieses in der Literatur nicht beschriebene Derivat hat man wie folgt dargestellt: Die Säure wird mit einem Ueberschuss an Thionylchlorid während einer halben Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Dies geschieht vorzugsweise in einem zugeschmolzenem Reagensglas, um das Eindringen von Wasserdämpfen zu verhindern. Sodann wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Zu dieser Lösung fügt man eine benzolische Lösung der äquivalenten Menge Anilin, wobei sich spontan ein Niederschlag bildet. Man erwärmt kurz und lässt dann eine halbe Stunde stehen. Der gebildete Niederschlag wird abgesogen und mit Benzol nachgewaschen. Er besteht aus dem rohen Dianilid, vermengt mit Anilinhydrochlorid. Um das letztere zu entfernen, wird der Niederschlag kurz mit Wasser aufgeköcht, wobei das Salz quantitativ in Lösung geht; der in Wasser unlösliche Teil ist das Dianilid. Es wird abgesogen, getrocknet und aus Alkohol-Aether umkristallisiert. F = 202 - 203°. Die Analyse stimmt für ein Dianilid.

$C_{18}H_{20}O_2N_2$	Ber. C 72,97	H 6,82	N 9,43%
(296,12)	Gef. C 73,03	H 6,76	N 9,34%

BEHANDLUNG DES VERBENALINS UND DES TETRAHYDROVERBENALINS MIT 0,01 n-SALZSÄURE IN ABSOLUTEM METHANOL

Je 2 gr der genannten Substanzen wurden in 10 ml 0,01 n methanolischer Salzsäure gelöst und in eine Ampulle eingeschmolzen. Das Reaktionsgemisch hat man über Nacht stehen gelassen und dann noch während drei Stunden auf 80° erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte in beiden Fällen, indem zunächst das Methanol im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Essigester ausgeköcht wurde. Beim Verbenalin-Ansatz ging nur ein kleiner Teil in Lösung, welcher, aus Alkohol umkristallisiert, sich mit dem Ausgangsmaterial identisch erwies. Anders war das Ver-

halten des Tetrahydroverbenalins: Als der nach Abdampfen des Methanols verbleibende ölige Rückstand mit Essigester ausgekocht wurde, löste sich darin ca. die Hälfte. Das in Essigester lösliche Produkt ist ein bei Zimmertemperatur zähes Oel, das sich auch in Benzol und Chloroform löst; in Aether ist es unlöslich. Zwecks Reinigung wurde es in einem Kugelrohr bei 0,02 mm Druck und einer Badtemperatur von 130^o destilliert. Das Destillat war vollkommen klar und farblos. Wie die Analyse zeigte, handelt es sich um den Tetrahydroverbenaloylmethyläther.

$C_{12}H_{20}O_5$	Ber.	C 59,01	H 8,19	OCH_3	25,75%
(244,14)	Gef.	C 58,60	H 8,23	OCH_3	25,46%

LEBENS LAUF

Ich, Michael Cohn, Bürger von Tel-Aviv (Israel) wurde am 21. September 1926 in Stuttgart (Deutschland) geboren. Im Jahre 1944 absolvierte ich in Tel-Aviv das Realgymnasium, welches ich mit dem Maturitätszeugnis abschloss. Anschliessend leistete ich während 14 Monaten Militärdienst, wonach ich mit im Jahre 1945 am "Hebrew Technical College" in Haifa immatrikulierte. Im April 1947 wurde ich an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich eingeschrieben, Hauptfach Chemie. Im Jahre 1948 hatte ich erneut Militärdienst zu leisten und musste daher mein Studium für ein Jahr unterbrechen, worauf ich mich in Zürich reimmatrikulierte. Ich habe bei den folgenden Herren Professoren Vorlesungen gehört und die zugehörigen Praktika besucht: Karrer, Schwarzenbach, Meyer, Fueter, Niggli, Burri, Parker, Clusius, Schmid, Viscontini und Schwyzer. Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde im Oktober 1951 unter der Leitung von Herrn Prof. Karrer in Angriff genommen und im Januar 1954 beendet.

